Paris 1972

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1972

# THÈSE

N°

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Huguette SERVIGE, épouse ISAMBERT**

Née le 10 février 1944 à Merdrignac (22)

*Présentée et soutenue publiquement le* 197

# LE SYNDROME HEPATIQUE REVERSIBLE AU COURS DES CANCERS DU REIN

Président : M. BOUR, Professeur

PARIS — 1972

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Huguette SERVIGE, épouse ISAMBERT**

Née le 10 février 1944 à Merdrignac (22)

*Présentée et soutenue publiquement le* 197

# LE SYNDROME HEPATIQUE REVERSIBLE AU COURS DES CANCERS DU REIN

Président : M. BOUR, Professeur

PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A mon Mari.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0041

A Monsieur le Professeur BOUR

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Ma respectueuse gratitude

A Monsieur le Professeur [illegible]

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Mr respectueuse gratitude

A Monsieur le Docteur Pasquier

qui m'a inspiré ce travail et aidé de ses conseils.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

# LE SYNDROME HEPATIQUE REVERSIBLE AU COURS DES CANCERS DU REIN

# I - INTRODUCTION

L'association d'anomalies fonctionnelles hépatiques et de cancer du rein est reconnue depuis une dizaine d'années avec une fréquence croissante.

Depuis le rapport de Stauffer en 1961, une vingtaine d'observations ont été publiées.

Les manifestations hépatiques observées au cours du cancer du rein comportent :

- une hépatomégalie (inconstamment),
- des perturbations biologiques constantes :

  . modification des protéines plasmatiques,
  . élévation du taux des phosphatases alcalines,
  . diminution du taux de prothrombine,
  . rétention anormale de la BSP.

Dans la majorité des cas les taux de transaminases et de bilirubine sont normaux.

De telles anomalies quand elles étaient reconnues étaient habituellement attribuées à une métastase.

Or l'examen histologique du foie est normal, ou ne montre que des modifications mineures non spécifiques

Après exérèse de la tumeur rénale et des éventuelles métastases, l'hépatomégalie régresse et les résultats biologiques redeviennent normaux.

La persistance du syndrome hépatique après la néphrectomie ou sa reprise après normalisation des résultats, est un élément péjoratif du pronostic et indique la persistance ou la reprise du processus tumoral.

# P L A N


I Introduction

II 2 observations personnelles

III Observations parues dans la littérature

IV Résultat de l'étude des observations de syndrome hépatique au cours du cancer du rein

V Symptomatologie de l'hypernéphrome

VI Origine du syndrome hépatique

VII Syndrome hépatique associé à d'autres affections

- Pyélonéphrite Xantogranulomateuse
- Tumeurs digestives
- Méningiome

VIII Amylose hépatique associée au cancer rénal

IX Conclusion

Cette association d'anomalies fonctionnelles hépatiques et de cancer du rein a été observée à l'hôpital de la Croix Saint Simon par le Docteur PASQUIER.

Nous rapportons cette observation. Ensuite nous résumons les observations parues dans la littérature.

## II - OBSERVATION DU SERVICE DE MEDECINE DE L'HOPITAL DE LA CROIX SAINT SIMON (n° 23)

Madame N... âgée de 59 ans, est hospitalisée en juillet 1970 pour rechercher l'origine d'un état fébrile. Depuis une dizaine de jours existe une fièvre à 38°C accompagnée de frissons.

Dans les antécédents on note un épisode urinaire survenu 4 mois auparavant : une colique néphrétique gauche précédée la veille par une hématurie Un endolorissement lombaire a persisté pendant quelques semaines.

L'examen clinique est alors normal.

L'examen du culot urinaire montre la présence de quelques leucocytes très altérés et l'absence d'hématies.

Une urographie intra-veineuse est pratiquée :

- le rein droit est normal,
- le rein gauche comporte 3 groupes caliciels desservant le pyélon inférieur et un mégacalice occupant le pôle supérieur,
- des tomographies faites sur cette zone sont difficiles à interpréter.

On demande à la malade de faire pratiquer une nouvelle urographie.

En mai 1970 apparaissent des sueurs et une asthénie.

L'examen du culot urinaire révèle une hématurie microscopique : 7 800 hématies/minute.

Un amaigrissement discret de 2 kgs est noté.

A son entrée dans le service de médecine de l'Hôpital de la Croix Saint Simon, l'examen clinique est normal.

On constate seulement une certaine pâleur.

La température est à 38°C.

La malade est fatiguée.

Il n'y a pas de masse abdominale palpable.

L'urographie intraveineuse révèle une amputation du calice supérieur du rein gauche et l'artériographie rénale ne laisse aucun doute sur le diagnostic : tumeur hypervascularisée de la moitié supérieure du rein gauche.

En résumé : Chez une malade fébrile, ayant une discrète altération de l'état général, un antécédent de colique néphrétique et une hématurie microscopique persistante, les examens radiologiques mettent en évidence une tumeur rénale.

L'accélération de la V.S. et l'anémie hypochrome s'observent fréquemment lors de tumeur rénale.

Ce qui est particulier à cette observation c'est l'association à un dysfonctionnement hépatique.

Une néphrectomie gauche par thoraco-phréno-laparotomie est pratiquée par le Docteur KANTOR, ainsi qu'une biopsie hépatique extemporanée.

Il n'existe aucune métastase abdominale.

Un seul ganglion est identifié au contact de l'artère rénale.

Macroscopie :

Le rein mesure 10 cms x 7 cms, il présente au pôle supérieur une volumineuse tumeur blanche de 5 cms de diamètre. Il y a une dilatation modérée des cavités avec quelques infiltrats hémorragiques.

L'étude histologique de la tumeur montre une prolifération de cellules cubiques ou cylindriques claires agencées en cordons ou en végétations papillaires plus ou moins épaisses. Ces éléments réguliers sont agencés en nodules séparés par des tractus fibreux. Il existe des zones d'infiltration inflammatoire lymphoïdes. D'autres territoires sont remaniés par des phénomènes nécrobiotiques.

Il s'agit d'un volumineux adéno-carcinome rénal clair, hypervascularisé, peu nécrotique, avec discret envahissement veineux, et entouré par des zones de parenchyme remaniées par des foyers de néphrite interstitielle.

L'examen histologique de la pièce de biopsie hépatique montre l'existence d'une infiltration inflammatoire, essentiellement monocytaire et lymphocytaire, périportale. La trame réticulinique est normale. Les hépatocytes sont réguliers et il n'y a pas de signe d'altération dégénérative. On note la présence d'un pigment très abondant.

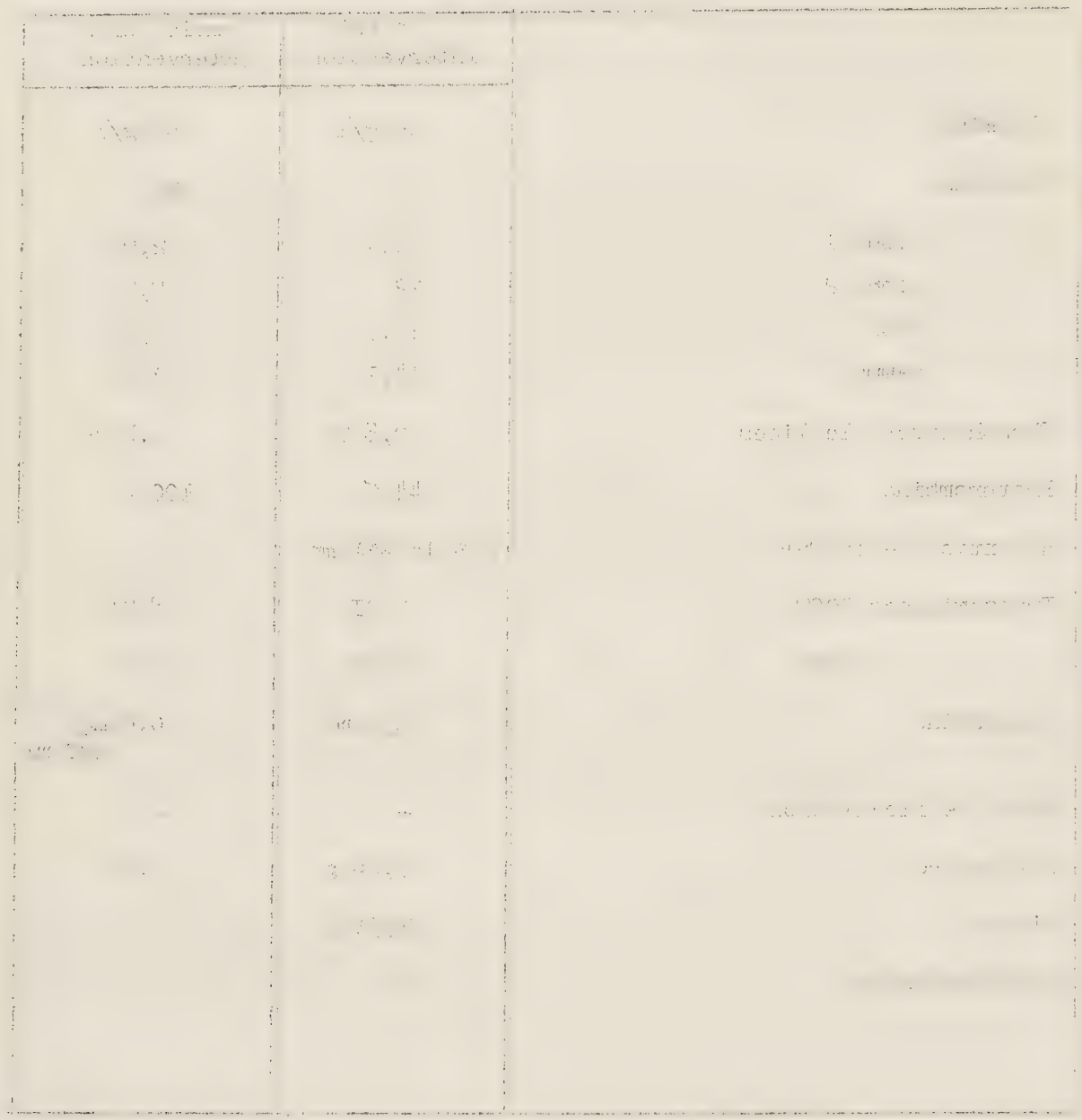
Les suites opératoires sont simples.
Un ictère post-opératoire disparait spontanément.
Madame N... sort de l'hôpital 18 jours après l'intervention.

4 mois plus tard : l'état général est satisfaisant. L'examen clinique est normal. Les anomalies biologiques sont corrigées : le bilan hépatique est normal (cf. tableau page 7).

Il s'agissait donc d'une altération fonctionnelle hépatique associée à un adénocarcinome rénal, et réversible après néphrectomie.

Le Docteur FELDMANN et le Docteur MOLAS à l'Unité de recherche de physiopathologie hépatique du Professeur FAUVERT ont fait l'étude en microscopie électronique de la pièce hépatique de cette malade ainsi que celle d'une autre malade dont voici l'observation.

| | avant intervention | 3 mois après intervention |
|---|---|---|
| Albumine | 35 g/l | 46 g/l |
| Globuline | 53 | 26 |
| alpha 1 | 4,4 | 2,9 |
| alpha 2 | 22 | 7,2 |
| béta | 13,3 | 7,9 |
| gamma | 14,1 | 7,9 |
| Phosphatases alcalines | 9,8 UB | 3,8 UB |
| Prothrombine | 44 % | 100 % |
| Rétention de la BSP | 0 à la 45è mn | |
| Transaminases SGOT | 7 UI | 8 UI |
| SGPT | 6 UI | 7 UI |
| Bilirubine | 0,5 mg | 0,8 mg/ 100 ml |
| Tests de floculation | - | - |
| Cholestérol | 2,74 g | 3,03 |
| Fibrine | 12,92 g | |
| Cryofibrinogène | 0 | |



OBSERVATION DU DOCTEUR FELDMANN ET DU DOCTEUR MOLAS (n° 24)
A L'UNITE DE RECHERCHE DE PHYSIOPATHOLOGIE HEPATIQUE
(Hôpital Beaujon - Professeur Fauvert)

Femme de 46 ans, sans antécédent, hospitalisée pour amaigrissement avec légère fièvre. Cliniquement il n'existe qu'une hépatomégalie modérée.

Biologiquement :

- la clearance de la BSP est à 5 %,
- la bilirubine est normale,
- les phosphatases alcalines sont à 11,2 U.B.,
- les transaminases (SGPT) sont normales,
- il existe une augmentation des gammaglobulines (28 g/l), les alphaglobulines sont à 5 g/l,
- albumine est normale,
- le taux de prothrombine est de 85 %,
- le test au thymol est à 38 Unités Vernes.

Une urographie intraveineuse et une artériographie rénale purent découvrir une tumeur rénale latente.

La laparoscopie, la scintigraphie, l'artériographie et l'examen per-opératoire du foie ne font pas découvrir de métastases hépatiques. Les voies biliaires sont normales.

Les radiographies pulmonaires ne montrent pas de métastases.

Après exérèse de la tumeur rénale, les anomalies biologiques hépatiques disparaissent en 2 mois.

## Résultats de l'étude histologique des 2 observations

### 1° Microscopie optique

Dans les deux cas l'architecture lobulaire est conservée. Les espaces portes sont normaux dans un cas, légèrement augmentés de volume par une fibrose pauvre en cellules sans néoductules dans le 2è cas.

Les hépatocytes présentent une stéatose peu abondante, une discrète anisocaryose et quelques binucléations. Il n'y a pas de nécrose cellulaire.

Dans les zones centrolobulaires, les hépatocytes contiennent une importante quantité de pigment, non modifié par la réaction de Perls, mais se colorant comme les lipofuschines.

Les cellules de Küppfer sont volumineuses et nombreuses.

Enfin il n'existe aucune métastase.

L'examen macroscopique et histologique du rein dans les 2 cas révèle des aspects typiques d'hypernéphrome (K à cellules claires).

### 2° Microscopie électronique

Les modifications ultra-structurales observées sont identiques dans les deux observations Elles comportent des anomalies des canalicules biliaires, une augmentation du nombre des lysosomes et l'apparition de pigments.

La lumière des canalicules est dilatée. Elle est vide.

Les microvillosités disparaissent parfois complètement lorsqu'elles sont présentes, leur taille et leur nombre sont diminués. Il n'y a pas de bulle faisant saillie dans la lumière.

Les lysosomes sont anormalement nombreux, particulièrement au pôle biliaire de la cellule Ils sont de taille variable. Ils affectent parfois la morphologie du lysosome jeune, volumineux, à contenu clair.

Il existe aussi de nombreux cytolysomes de taille variable.

Certains gros lysosomes apparaissent comme des vacuoles irrégulières unimembranaires, contenant des reliquats cytoplasmiques.

Il existe de nombreuses masses pigmentaires souvent volumineuses, disséminées dans le cytoplasme. Ils affectent une forme polycyclique. Ils ont le même aspect que ceux décrits dans le foie humain normal et dans de nombreuses circonstances pathologiques ; leur matrice est de densité variable homogène, très dense ou finement granitée, dispersée autour de lacunes claires de diamètre inégal.

Il n'y a pas de pigment ayant la morphologie de pigment biliaire.

Les autres organites cytoplasmiques sont peu modifiés. Les noyaux sont le plus souvent réguliers. Le réticulum endoplasmique présente parfois une dilatation modérée ; les microbodies sont normaux.

Exceptionnellement il apparait des mitochondries de forme irrégulière ou dont les crêtes sont dispersées irrégulièrement. La stéatose est peu abondante. Le glycogène est en quantité normale. Les espaces intercellulaires et le pôle vasculaire ne sont pas altérés.

Les cellules de Küppfer sont volumineuses et présentent de nombreux phagosomes.

Quelques polynucléaires et quelques lymphocytes sont observées dans les sinusoïdes

Enfin les cellules biliaires sont normales.

## III. OBSERVATIONS PARUES DANS LA LITTERATURE

CREEVY (1) décrit en 1935 trois hypernéphromes dont le tableau clinique simule une cirrhose hépatique.

En 1961, STAUFFER (2) à la Mayo Clinic, décrit un syndrome caractérisé par :

- une augmentation des phosphatases alcalines,
- une baisse du taux de prothrombine,
- une modification des protides sanguins (augmentation des alpha 2 globulines, diminution des albumines),
- une rétention de la B.S.P. et cliniquement une hépatosplénomégalie.

Ceci était la seule manifestation d'un hypernéphrome chez 5 patients.

Dans un cas, le taux de phosphatases alcalines est revenu à la normale après néphrectomie

Depuis ce rapport de nombreux auteurs ont confirmé l'existence de ce syndrome, en vérifiant l'absence de métastase hépatique et en observant le retour à la normale de la fonction hépatique après néphrectomie.

## PREMIERE OBSERVATION

SHIPNAN, DOWNING et BRADFORD, dans le journal of urology (3) (1963) rapportent l'observation d'une forme fébrile d'hypernéprhome associée à une augmentation du taux des phosphatases alcalines.

- - - -

Un homme de 45 ans est hospitalisé pour effectuer le bilan d'une altération de l'état général comportant une asthénie, de la fièvre et des sueurs nocturnes.

L'examen clinique met en évidence une splénomégalie modérée.

Les examens biologiques perturbés sont :

- la vitesse de sédimentation : 32 mm à la première heure,
- les phosphatases alcalines : 10 unités Bodansky,
- l'électrophorèse des protides sériques : diminution de l'albumine, augmentation des globulines.

Le malade subit diverses explorations.

A l'urographie intra-veineuse : la partie proximale de l'uretère gauche est déplacée.

La fièvre persiste ainsi que l'élévation des phosphatases alcalines (12 U.B.).

Le malade meurt.

A l'autopsie on découvre une tumeur envahissant la moitié inférieure du rein droit (tumeur à grandes cellules claires avec de grandes plages de nécrose).

Il n'y a pas de métastase dans le foie.

## DEUXIEME OBSERVATION

LEMMON et HOLLAND (4) relatent, dans le Journal of Surgery de septembre 1965, un cas d'hypernéphrome accompagné d'un dysfonctionnement hépatique sévère disparaissant après l'exérèse du rein et de la métastase pulmonaire.

- - - -

Une femme de 45 ans est hospitalisée pour effectuer le bilan d'une anémie et d'une altération de l'état général : amaigrissement de 12 kgs en 2 ans et depuis 3 mois : sueurs nocturnes, fièvre avec des pics fréquents à 38°5 C, anorexie, et douleurs abdominales du quadrant supérieur gauche. La malade est pâle.

On palpe une masse abdominale mais il n'y a pas d'hépatomégalie.

Biologie :

- anémie hypochrome microcytaire,
- hyperplaquettose : 553 000,
- valeur anormale des phosphatases alcalines : 36,

des protéines sériques avec diminution de l'albumine et augmentation des globulines,

- rétention de la BSP = 11,5 %.

Il n'y a pas de protéinurie, pas de pyurie, pas d'hématurie.

Les examens radiologiques décèlent une tumeur rénale et une masse pulmonaire du lobe inférieur gauche.

On réalise une néphrectomie gauche et une biopsie du foie.

Le parenchyme rénal est presque totalement remplacé par des cellules claires carcinomateuses. Il y a une invasion de la veine rénale.

L'examen microscopique du foie montre une stéatose modérée et la présence de minimes dépôts d'hémosidérine dans le parenchyme.

Après l'intervention il y a un gain de poids, l'hémogramme est normal, il n'y a pas d'ictère, pas d'hépato ni splénomégalie.

La malade est réadmise dans le service 2 mois plus tard car la taille de la métastase pulmonaire a augmenté.

La scintigraphie hépatique est normale.

Un dysfonctionnement hépatique réapparaît :

- élévation du taux des phosphatases alcalines : 29 U KA,
- élévation de LDH (lactic deshydrogénase enzymes) : 705 unités.

On pratique - une laparotomie : le foie est normal en couleur et en consistance, sans tumeur évidente

- une biopsie hépatique : il n'y a pas d'inflammation parenchymateuse, pas de nécrose ou de régénération mais il existe une infiltration modérée des espaces portes par des lymphocytes

- une lobectomie inférieure gauche.

Les tests hépatiques s'améliorent rapidement.

Deux mois après l'intervention la patiente est en bon état général.

Les tests hépatiques sont normaux.

## TROISIEME OBSERVATION

MOHAMED (5) décrit l'association d'un dysfonctionnement hépatique et d'une hyperplaquettose à un hypernéphrome (Lancet septembre 1965).

- - - -

L'altération de l'état général est manifeste chez cette femme de 57 ans : amaigrissement progressif, asthénie, anorexie, fièvre autour de 38° C, pâleur.

Avant l'hospitalisation trois analyses d'urines (normales) avaient été demandées en raison d'une légère sensibilité de l'hypochondre gauche.

A l'examen on palpe une masse diffuse à la partie supérieure de l'hypochondre gauche.

Examens biologiques :

- accélération de la vitesse de sédimentation : 98 mn à la première heure,
- anémie : hémoglobine = 8,2 g/100 ml, hematocrite = 30 %,
- hyperplaquettose : 454 000,
- électrophorèse des protides : augmentation de l'albumine, diminution des globulines,
- augmentation des phosphatases alcalines : 16 U KA,
- temps de prothrombine : 18,9 s,
- rétention de BSP : 25 % à la 25è minute, 20 % à la 45è mn,
- le taux des transaminases et les tests de floculation sont normaux.

Une urographie intra-veineuse révèle la présence d'un hypernéphrome des 3/4 supérieurs du rein gauche, confirmée par une angiographie rénale.

Le rein est enlevé.

La laparotomie ne révèle pas d'autres anomalies : foie, rate, pancréas et voies biliaires paraissent normaux.

La biopsie du foie montre une fibrose capsulaire, irrégulière et une infiltration localisée de cellules rondes dans les espaces portes.

Après la néphrectomie, les examens sanguins et les tests hépatiques reviennent progressivement à la normale.

## QUATRIEME OBSERVATION

Epilepsie et dysfonctionnement hépatique associés à un hypernéphrome (STEWART, SPRUNT) (6).

- - - -

Un homme de 69 ans est hospitalisé à la suite de chutes brutales.

Il se plaint depuis 3 mois d'une anorexie, d'un amaigrissement, d'une sensation de faiblesse dans les jambes, d'un tremblement des mains et de céphalées frontales.

La seule anomalie notée lors de l'examen est un débord hépatique, ferme, régulier, de 3 travers de doigts.

Au cours de l'hospitalisation apparait une fièvre à 38° C.

Anomalies biologiques :

- Vitesse de sédimentation : 134 mm à la première heure,
- Anémie hypochrome et microcytaire : hémoglobine 7,7 g/100 ml.
- Tests hépatiques :
  - . phosphatases alcalines 33 U KA
  - . rétention de BSP : 35 % à la 25è mn
    28 % à la 45è mn
  - . temps de prothrombine 17 s
  - . inversion du rapport albumine/globulines.
- L'électrophorèse des protides montre une augmentation de toutes les globulines, surtout les alpha 2.
- L'analyse d'urine est normale.

Une crise de grand mal survient 2 semaines après l'admission. L'électro-encéphalogramme montre des anomalies généralisées considérables.

A l'examen clinique on note une diminution de la taille du foie et on palpe une masse mobile dans l'hypochondre gauche.

Quelques leucocytes et hématies sont trouvés dans les urines, ce qui conduit à faire une urographie intra-veineuse qui montre : un déplacement et une déformation des calices du rein gauche avec présence probable d'une masse à la partie moyenne du rein.

Une néphrectomie gauche est réalisée : le rein est entièrement remplacé par le tissu tumoral et il y a une extension dans la veine rénale.

L'histologie précise que cette tumeur est un hypernéphrome.

Les suites opératoires sont bonnes. L'hépatomégalie disparait et les tests hépatiques reviennent à la normale.

Deux mois après l'intervention, l'EEG est normal.

Dix mois après le patient va bien.

Il meurt soudainement 4 mois plus tard.

L'autopsie révèle la cause du décès : thrombose coronarienne. Il n'y a pas de métastase dans le foie ni dans les autres organes. Le cerveau n'a pas été examiné.

## CINQUIEME OBSERVATION

LACKNER et CORDONNIER (7) rapportent sous le titre : "Manifestations inhabituelles de l'hypernéphrome" l'observation d'un homme de 48 ans qui se plaint d'une asthénie, d'une fièvre accompagnée d'abondantes sueurs nocturnes et d'une perte de poids de 16 kgs en 3 mois.

Avant l'hospitalisation on avait décelé :

- une anémie,
- une hématurie microscopique,
- et une élévation du taux des phosphatases alcalines.

L'examen met en évidence une hépatomégalie.

Au point de vue biologique :

- Taux d'hémoglobine = 9,1 g
- Phosphatases alcalines 19,2 U.B.
- Temps de prothrombine : 18 s
- Taux de prothrombine : 51 %
- Rétention de BSP : 15,4 % à la 45è minute
- Inversion du rapport Albumine/Globuline
- Elévation des alpha 2 globulines
- Examens urinaires : des cellules anormales sont trouvées une fois à l'examen cytologique
- La radiographie de l'abdomen met en évidence une hépatosplénomégalie.
- L'urographie intra-veineuse montre des reins augmentés de volume des 2 côtés ; il existe un défaut de remplissage discutable du bassinet gauche.
- Une biopsie hépatique est pratiquée : il existe une légère nécrose focale et une légère infiltration lymphocytaire.
- L'exploration chirurgicale de l'abdomen montre :
  . un foie augmenté de volume, mou, sans métastase,
  . à la pàlpation le rein gauche apparaît envahi par une tumeur.

- Une néphrectomie est réalisée.

Une tumeur nécrotique de 4 cms de diamètre siège au pôle inférieur du rein gauche avec de multiples nodules intraparenchymateux et des métastases dans le bassinet et dans l'uretère.

Histologie : carcinome à cellules anaplasiques.

Immédiatement après l'intervention la fièvre et les anomalies sériques disparaissent.

## 6è, 7è et 8è OBSERVATIONS

Trois cas semblables sont décrits par KIELY (8).

- - - -

1er cas :

Il s'agit d'un homme de 52 ans se plaignant de douleurs abdominales, de sueurs nocturnes et d'un amaigrissement de 34 kgs.

Un an auparavant était survenue une crise de colique néphrétique.

L'examen clinique est normal.

Les examens biologiques révèlent :

- une anémie : 3 370 000 GR, hémoglobine 10,3 g
- une accélération de la VS : 122 mm à la première heure
- un allongement du temps de prothrombine : 22 s
- une élévation du taux des phosphatases alcalines : 68 U KA
- une rétention de BSP : 22 %
- il existe une protéinurie et une microhématurie.

Urographie intra-veineuse : lésion du pôle supérieur du rein droit.

Une néphrectomie est réalisée et confirme la présence d'un hypernéphrome du pôle supérieur.

6 mois plus tard l'état général est bon ; il y a un gain de poids de 28 kgs.

Les examens de laboratoire sont normaux.

2ème cas :

Un homme de 64 ans présente une altération de l'état général : anorexie, amaigrissement de 11 kgs et anémie.

L'examen clinique est normal.

Biologie :

- anémie
- accélération de la VS (18 mm)
- augmentation des phosphatases alcalines (19,6 U)
- rétention de BSP : 18 %
- inversion du rapport A/G
- hypergammaglobulinémie

Une biopsie du foie ne montre pas d'anomalies.

L'urographie intra-veineuse montre une tumeur du rein gauche.

Une néphrectomie est réalisée. Il s'agit d'un hypernéphrome.

9 mois plus tard, tout va bien.

Les examens biologiques sont normaux.

3ème cas :

Asthénie, anorexie, et amaigrissement, anémie, fièvre, motivent l'hospitalisation de cet homme de 50 ans.

A l'examen le malade est confus et désorienté, le foie est augmenté de volume.

Anomalies biologiques :

- accélération de la VS : 90 mm à la première heure,
- rétention de BSP : 10 % à 1 heure,
- phosphatases alcalines : 31 U KA,
- temps de prothrombine : 24 s
- inversion du rapport Albumine/globulines, hypoalbuminémie,
- hypercalcémie = 150 mg/l (en l'absence de métastase osseuse),
- protéinurie.

L'U.I.V. révèle une importante tumeur du rein droit.

On réalise une néphrectomie.

Il y a des métastases dans le péritoine.

Une biopsie hépatique montre seulement une congestion passive associée à une stase biliaire.

Après l'opération le taux de calcium revient à la normale et il y a une amélioration des fonctions hépatiques.

Le décès survient 2 mois plus tard.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

## NEUVIEME OBSERVATION

SUMMERSKILL (9) décrit le tableau d'une atteinte hépatique importante avec signes cliniques majeurs : ascite, coma hépatique, azotémie, altération des tests hépatiques et anomalies du métabolisme de l'eau et des électrolytes.

Il s'agit d'un homme de 59 ans.

Dans les antécédents on ~~note~~ une intoxication éthylique au cours des 5 années précédentes.

Tests hépatiques :

- hypoalbuminémie 17 g/l
- globulines 36 g/l
- allongement du temps de Prothrombine : 23 s
- rétention de BSP : 12 % à la 60è minute.

Les examens urinaires sont normaux en dehors d'une légère pyurie microscopique.

Le malade meurt au cours d'un coma avec oligurie et hypotension.

Résultats de l'autopsie :

- Le foie est volumineux. Il ne présente pas de tumeur. Il n'y a pas d'anomalies histologiques spécifiques mais simplement quelques foyers de nécrose parenchymateuse, une cholostase modérée et une légère infiltration cellulaire inflammatoire des espaces portes.
- La rate est modérément augmentée de volume.
- Le rein gauche présente une tumeur (14 cms x 2 x 9) entourée par une pseudo-capsule et il n'y a pas d'extension directe.

C'est une tumeur anaplasique polymorphe avec prédominance de cellules en fuseau : c'est un sarcome.

L'examen de multiples sections ne montre pas de structure carcinomateuse.

- Le rein droit parait normal, il existe quelques petits kystes mesurant 0,1 à 0,3 cms de diamètre.

L'examen microscopique des 2 reins ne montre que des modifications non spécifiques.

Les auteurs suggèrent que l'atteinte hépatique est due au sarcome rénal car aucune modification histologique du foie ou des reins ne peut expliquer les anomalies.

Le sarcome représente une variété histologique inhabituelle du cancer rénal.

3 sarcomes du rein ont été relevés dans les fiches d'autopsie de la Mayo Clinic de 1943 à 1967.

Ce cas présenté est le seul qui soit associé à une atteinte hépatique.

## 10è, 11è, 12è, 13è, 14è, 15è OBSERVATIONS

WALSH-KISSANE (10).

Une revue rétrospective des dossiers du Barnes Hospital a montré que de janvier 1958 à juin 1965 sur 100 malades ayant un hypernéphrome :

- 8 présentaient une hépatomégalie,
  une splénomégalie,
  ou des perturbations hépatiques sans métastases hépatiques évidentes (après avoir éliminé tous les malades pour lesquels certains facteurs diététiques, pharmacologiques, toxiques auraient pu jouer un rôle).

- 4 d'entre eux furent exclus parce qu'il n'y avait pas de preuve suffisante de l'absence de métastase hépatique, ou parce que l'hépato-splénomégalie et les perturbations hépatiques pouvaient être attribuées à des facteurs autres que tumoraux.

La publication rapporte 6 observations.

I -

L'hospitalisation de cet homme de 48 ans est motivée par une altération de l'état général ayant débuté 3 mois auparavant : fatigue, sueurs nocturnes, fièvre à 39° 4 dans la journée, perte de poids progressive de 46 kgs.

La palpation du foie montre un débord costal de 7 cms.

La rate n'est pas perçue et le reste de l'examen est normal.

Les examens de laboratoire mettent en évidence :

- une hyperplaquettose : 995 000
- une anémie (hémoglobine 9,1 g/100 ml)
- une hématurie microscopique
- la présence de cellules atypiques au cours d'un examen cytologique des urines,
- un dysfonctionnement hépatique avec :
  . une augmentation des phosphatases alcalines : 19,2 UB
  une rétention de BSP : 15,4 %
  . une hypoalbuminémie : 21,9 g/l
  . une hyperglobulinémie : 51 g/l
  . temps de prothrombine : 18 s.

La radiographie de l'abdomen objective l'hépatomégalie et une augmentation de volume des 2 reins.

L'UIV et l'UPR gauche révèlent la présence d'une tumeur.

L'examen d'un fragment biopsique du foie montre une légère nécrose focale et une légère infiltration lymphocytaire.

Une exploration chirurgicale de l'abdomen montre :

- un foie augmenté de volume, lisse, d'apparence normale, sans métastase évidente,
- la rate a un volume double de la normale,
- le rein droit est légèrement augmenté de volume mais il est normal à la palpation,
- le rein gauche est envahi par une tumeur et on réalise une néphrectomie.

Une tumeur nécrotique de 4 cms x 4 x 2 siège au pôle inférieur avec de multiples nodules tumoraux dans le parenchyme.

Il existe des métastases au niveau du bassinet et de l'uretère.

Après l'intervention la fièvre disparaît, les fonctions hépatiques redeviennent normales.

Une hyperplaquettose durable fait pratiquer un frottis médullaire : la moëlle est normale.

Le patient n'a pas été revu.

Il est mort 5 mois après la néphrectomie dans une autre ville où une autopsie a décelé des métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques et surrénaliennes.

II -

Une femme de 64 ans est hospitalisée en octobre 1961 pour effectuer le bilan d'une anémie.

L'altération de l'état général est au premier plan : anorexie et perte de poids de 25 kgs, fièvre épisodique et douleurs générales, gêne lombaire gauche.

A l'examen :

- débord costal du foie de 4 cms,
- le rein gauche est palpable et déplacé latéralement,
- le reste est négatif.

Examens de laboratoire :

- anémie : hémoglobine 8,5 g/100 cc
- perturbation des tests hépatiques :
  - . augmentation des phosphatases alcalines 6,6 U.B.
  - . rétention de BSP : 9 %
  - . hypo-albuminémie 17 g/l
  - . hyper-globulinémie 47,6 g/l
  - . temps de prothrombine 17,5 s (témoin 13 s).

Une ptose du rein gauche et une splénomégalie sont objectivées sur la radiographie de l'abdomen.

L'U.I.V. montre une masse dans le quadrant supérieur gauche et qui semble être d'origine rénale.

Une biopsie du foie est normale.

Une néphrectomie est réalisée : le rein mesure 15 cms x 8 x 6,5, une tumeur de 6,5 cms de diamètre, molle, jaune, siège au pôle inférieur.

Une tumeur de 4 cms x 3,5 est trouvée au pôle supérieur. L'uretère et les vaisseaux rénaux gauches ne sont pas envahis.

A l'examen microscopique cette tumeur apparaît être un adéno-carcinome encapsulé avec une grande partie nécrosée mais sans invasion capsulaire ou vasculaire.

Après l'intervention, la fièvre disparaît ; il y a une reprise du poids. Le foie et la rate repennent une taille normale. Les tests hépatiques n'ont pas été refaits après l'intervention.

3 ans plus tard, cette malade est hospitalisée ailleurs pour des vertiges et des céphalées.

Un coma s'installe progressivement et elle décède.

Le diagnostic clinique était : métastases cérébrales.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

III.

Homme de 35 ans hospitalisé pour une asthénie intense.

L'examen clinique est normal.

Les examens biologiques montrent :

- une accélération de la vitesse de sédimentation,
- une anémie (hémoglobine = 9,6 g/100 cc)
- une altération des fonctions hépatiques :
  - . augmentation du taux des phosphatases alcalines : 14,5 U.B.
  - . rétention de la BSP : 27,2 %
  - . hypo-albuminémie : 31,9 g/l
  - . hyper-globulinémie : 48, 1 g/l

Divers examens radiologiques sont effectués.

L'U.I.V. apporte un élément décisif en montrant une masse au pôle inférieur du rein droit qui à l'artériographie rénale paraît être de nature maligne.

Une scintigraphie du foie se révèle normale.

Pendant le séjour à l'hôpital il y a quelques élévations de température à 38°8 C.

Une néphrectomie droite est réalisée : une tumeur siège au pôle inférieur, bien encapsulée, sans envahissement de la veine rénale. Le foie, la rate, les ganglions lymphatiques abdominaux apparaissent normaux.

Poids du rein : 425 g.

La tumeur, jaune, mesure 10 cms x 7 x 7. Son centre est nécrosé et hémorragique.

C'est un adénocarcinome à cellules claires.

Dans les suites opératoires la fièvre disparaît.

Le dernier examen effectué 2 mois après la néphrectomie est normal.

Les tests hépatiques sont normaux, il n'y a pas d'anémie.

IV.

Chez cette femme de 42 ans, sans antécédents pathologiques, l'altération de l'état général augmente progressivement pendant un an au cours duquel une anémie sévère est traitée (fer par voie orale) sans que l'on obtienne de résultat.

Lors de son admission :

- température à 37° 4 C
- il existe un amaigrissement récent
- la malade est pâle
- il existe un débord hépatique de 5 cms
- la rate déborde de 3 cms
- une masse est palpée dans la région rénale gauche.

Les résultats de laboratoire mettent en évidence :

- une anémie : hémoglobine 7,5 g/100 cc
- une altération des fonctions hépatiques :
  - . phosphatases alcalines : 9,6 U.B.
  - . hypoalbuminémie : 32 g/l
  - . hyperglobulinémie : 46 g/l

L'U.I.V. permet de voir une augmentation de volume du rein gauche avec une déviation d'un calice.

L'artériographie rénale confirme la présence d'une tumeur rénale gauche.

La scintigraphie hépatique montre une hypertrophie du foie sans autre anomalie.

Pendant le séjour de la malade à l'hôpital, la température était à 38°C.

Une laparotomie exploratrice et une néphrectomie gauche sont réalisées.

Le foie et la rate sont hypertrophiés mais il n'existe pas de métastase.

Il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire abdominal, pas d'envahissement de la veine rénale ni de la veine cave inférieure.

Le foie parait normal mis à part un petit nodule calcifié qui est biopsié (granulome calcifié inactif).

La biopsie hépatique ne montre pas de tumeur.

Le parenchyme du rein gauche est en grande partie remplacé par une tumeur jaune qui, à l'histologie, se révèle être un carcinome.

Les ganglions lymphatiques retirés sont normaux.

Les suites opératoires sont normales. Il n'y a pas de fièvre.

Au dernier examen, 3 mois après l'intervention, la patiente est en bon état général.

Les tests hépatiques sont normaux.

V -

Chez un homme de 64 ans, une anorexie entraine une perte de poids de 27 kgs en 18 mois. Douleurs de l'abdomen et du flanc gauche puis hématurie.

Une masse de taille importante, mobile, est palpée dans la région lombaire gauche.

Le reste de l'examen est normal.

Les examens de laboratoire montrent :

- une anémie : hémoglobine 10,4 g/100 cc
- une augmentation des phosphatases alcalines : 9,6 U.B.
- une hypo-albuminémie : 38 g/l
- une hyper-globulinémie : 39 g/l
- un allongement du temps de prothrombine : 18 s (témoin 14 s)
- une rétention de la BSP : 14 %.

L'UIV permet de voir une masse au pôle supérieur du rein gauche, ainsi qu'une hépatomégalie.

Une U.P.R. à gauche confirme la présence d'une masse tumorale à gauche.

Une phlébographie de la veine cave inférieure affirme l'absence d'obstruction.

Au cours du séjour la courbe thermique est caractérisée par des épisodes intermittents de fièvre à 38°5 C.

Une néphrectomie gauche est réalisée ainsi qu'une splénectomie car le pédicule vasculaire splénique était distendu par la tumeur. Il n'y a pas de métastase dans le foie, pas de métastase dans l'abdomen.

A l'examen anatomopathologique, la rate est d'aspect normal, elle mesure 12 cms x 6 x 4. Le rein gauche mesure 18 cms x 15 x 5.

La capsule se détache facilement ; de multiples nodules envahissent le cortex rénal.

Il s'agit d'un adéno-carcinome.

Un nodule tumoral de 2,5 cms de diamètre siège à la bifurcation des veines rénales.

Deux ganglions lymphatiques régionaux sont adénocarcinomateux.

Dès le lendemain de l'intervention la température est normale.

Le patient sort 14 jours après l'intervention.

Il revient 20 jours plus tard car des signes neurologiques sont apparus : hémiplégie gauche, parésie du V moteur à gauche, dysarthrie, hémianopsie latérale homonyme gauche.

Il existe un débord hépatique de 2 cms.

Les tests hépatiques sont anormaux :

- phosphatases alcalines : 9,4 U.B.
- albumine : 33 g/l
- globulines : 29 g/l

La fièvre est réapparue.

L'état du patient se détériore progressivement.

Il meurt 2 mois après la néphrectomie.

A l'autopsie on découvre des métastases au rein droit, aux poumons, aux surrénales, au cerveau, aux côtes, au diaphragmme, aux intestins, ainsi qu'un envahissement lymphatique.

Le foie est congestionné mais les examens macro et microscopiques ne décèlent pas de métastase.

VI -

Un homme de 68 ans est hospitalisé pour altération de l'état général : asthénie, anorexie et amaigrissement de 33 kgs en 6 mois.

L'examen clinique est négatif. Il n'y a pas de masse abdominale palpable.

Examens biologiques :

- anémie (hémoglobine 8,4 g/100 cc)
- bilan hépatique :
  - . augmentation des phosphatases alcalines : 18,5 U.B.
  - . rétention de BSP : 19,7 %
  - . temps de prothrombine allongé : 17 s (témoin 13 s)
  - . hypo-albuminémie : 28 g/l
  - . hyper-globulinémie : 45 g/l
- l'examen d'urine est normal.

Pendant son séjour à l'hôpital le malade n'a pas de fièvre. Il s'affaiblit progressivement et meurt 9 jours après l'entrée.

Autopsie :

- un adénocarcinome rénal gauche est découvert. Il existe une extension dans la veine rénale gauche mais il n'y a pas de métastase. Il existe une pyélonéphrite chronique bilatérale avec des kystes de rétention.
- il y a une congestion du foie avec une légère stéatose.
- on décrit une hémosidérose légère de la rate et de la moëlle.

## 16è, 17è OBSERVATIONS

BOWMANN, MARTINEZ (11) : "Fièvre, anémie et hyper-haptoglobinémie : une triade extra-rénale de l'hypernéphrome".

- - - -

1er cas

Une femme de 57 ans est hospitalisée pour effectuer le bilan d'une altération de l'état général : anorexie et perte de poids de 18 kgs en 6 mois, pâleur, asthénie et dégoût des protéines.

Depuis 2 mois elle a noté de la fièvre à 38°C l'après-midi.

4 mois avant l'hospitalisation une anémie (hémoglobine : 8,8 g/100 cc) a été traitée sans succès (fer puis vitamine B 12).

Un an auparavant elle a subi une intervention nécessitée par une maladie du col vésical entrainant des infections récidivantes des voies urinaires inférieures. Celles-ci ont disparu depuis l'intervention. Une UIV était normale à cette époque.

Les données de l'examen actuel sont limitées à la pâleur des muqueuses et de la peau.

On ne perçoit pas de masse abdominale.

Examens biologiques :

- anémie (hémoglobine 7,4 g/100 cc)
- augmentation des globulines alpha 1 : 16 g/l
  alpha 2 : 6 g/l
- haptoglobine : 4,35 g/l, phénotype hp1 hp2.

L'U.I.V. met en évidence une tumeur du pôle supérieur du rein gauche refoulant les calices supérieurs

La néphrectomie découvre une tumeur unique de 8 cms x 5 x 5,2, rouge jaunâtre, au pôle supérieur, sans extension locale.

Cette tumeur est formée de grandes cellules claires avec des granulations PAS +. De nombreuses zones sont nécrotiques et hémorragiques.

La capsule et le tissu péri-rénal ne sont pas envahis.

La fièvre disparait rapidement après l'intervention.

Le taux d'haptoglobulines sériques diminue dès le 3è jour après l'opération (3,10 g/l) et il est normal 6 mois et un an après : 0,80 g/l.

2ème cas

Il s'agit d'un homme de 68 ans qui présente depuis 4 mois 1/2 une asthénie, une anorexie et un amaigrissement de 7 kgs, une fièvre allant de 37°3 à 38°3 accompagnée de frissons et de sueurs nocturnes.

Une anémie a été traitée sans succès (vitamine B 12 puis fer).

A l'examen on note :

- une pâleur des muqueuses,
- l'abdomen est distendu, tympanique,
- il n'y a pas de masse palpable.

Les examens biologiques mettent en évidence :

- une anémie (hémoglobine 8,8 g/100 cc)
- une V.S. à 34 mm à la première heure,
- des phosphatases alcalines normales : 12,9 U KA
- une hypo-albuminémie : 22 g/l
- une hyperglobulinémie alpha 1 : 6 g
  alpha 2 : 10 g
  béta : 11 g
  gamma : : 15 g
- haptoglobines : 2,86 g/l phénotype Hp1 Hp2

L'U.I.V. décèle une tumeur du pôle inférieur du rein droit.

Une néphrectomie est réalisée.

Une tumeur de taille importante siège au pôle inférieur, il n'y a pas d'invasion locale.

Histologiquement la tumeur est composée de cellules claires avec des plages de nécrose et d'hémorragie.

Le cytoplasme cellulaire contient de nombreuses granulations PAS +.

On observe ensuite une disparition de la fièvre, une amélioration de l'état général.

Le taux des haptoglobines tombe à 1,11 g/l au 4è jour post-opératoire, à 0,88 au 9è jour et à 0,40 deux mois après.

Par la suite, le malade se plaint d'une douleur diffuse de l'épaule droite et de la partie moyenne du bras due à une métastase humérale.

Un traitement radiothérapique de 3 000 R tumeur est appliqué mais une nouvelle lésion lytique apparait au-dessus de la première.

4 mois après la néphrectomie le taux d'haptoglobine est élevé : 0,83 g/l mais la fièvre et l'anémie n'ont pas réapparu.

La malade signale de nouvelles douleurs du rachis dorsal et des côtes gauches mais la radiologie ne montre pas de lésion.

## 18è OBSERVATION

CACHIN, LEVY, MONNIER (12) : "Perturbations réversibles des fonctions hépatiques au cours d'un cancer du rein".

- - - -

Un état fébrile avec sueurs nocturnes, une asthénie et un amaigrissement motivent l'hospitalisation de cet homme de 49 ans.

L'examen clinique est presque entièrement négatif. Le foie déborde de 3 travers de doigt, il est indolore et de consistance normale.

Formule sanguine : G.R. 3 550 000

G.B. 8 050, polys 70 %, éosinos 2 %, lymphos 23 %, monos 5 %.

Plaquettes 420 000.

Vitesse de sédimentation : 117-130

Le bilan fonctionnel hépatique est perturbé :

- hypo-albuminémie 25,8 g/l
- chute de la prothrombine à 25 %
- élévation des phosphatases alcalines : 6,5 UPNP
- rétention importante de BSP avec présence d'une 2è pente ($P_1$ = 7,7 % ; $P_2$ = 0,6 %).

Ces résultats orientent vers une origine hépatique.

La scintigraphie est normale.

La laparoscopie montre un fois d'aspect pratiquement normal avec peut-être un aspect légèrement congestif.

Sur le fragment de parenchyme prélevé par ponction hépatique les altérations histologiques sont modérées : discrète Stéatose médio-lobulaire, présence de quelques polynucléaires disséminés le long des sinusoïdes, aucune lésion cellulaire décelable en microscopie optique.

L'UIV révèle à droite une désorientation du calice inférieur et un effacement du contour du pôle inférieur du rein.

L'artériographie montre l'image caractéristique d'un hypernéphrome pôlaire inférieur très richement vascularisé, avec des néovaisseaux et un retour veineux précoce.

Une néphrectomie droite est réalisée : le rein est le siège d'une tumeur volumineuse (9 cms x 6) présentant l'aspect polychrome des hypernéphromes.

Il s'agit d'un adéno-carcinome à cellules claires et à cellules éosinophiles renfermant des remaniements nécrotiques très importants et infiltrant largement les tissus péri-rénaux.

Les suites opératoires immédiates sont favorables.

Le bilan hépatique est normal 20 jours après la néphrectomie.

## 19è et 20è OBSERVATIONS

DESCHE LABARTHE, SCHAEFFER, BOCCON GIBOD, ABOULKER, LAROCHE (13) rapportent 2 observations.

1er cas :

un homme de 51 ans admis à l'hôpital Cochin pour altération récente de l'état général avec amaigrissement de 4 kgs en 4 mois.

Il se plaint d'une pesanteur de la fosse iliaque gauche sans troubles du transit ni symptôme urinaire.

Chez ce malade pâle, amaigri et fébrile (38°C) la palpation de l'abdomen météorisé révèle une hépatomégalie ferme, lisse, indolore, l'hypochondre gauche est rempli par une masse d'origine difficile à préciser.

Les examens biologiques montrent :

- une anémie : 3 720 000 GR
- une accélération de la VS : 65 mm à la première heure,
- les explorations fonctionnelles hépatiques sont normales,
- les urines contiennent 6 300 hématies/mn et 2 100 leucocytes.

Une laparoscopie affirme la nature rétropéritonéale de la masse de l'hypochondre gauche. Le foie est hypertrophié dans son ensemble, sans métastase visible.

La scintigraphie hépatique ne révèle aucune lacune.

L'UIV affirme l'existence d'une tumeur rénale gauche avec une dilatation des calices supérieurs et inférieurs et amputation des cavités excrétrices intermédiaires.

Une néphrectomie est pratiquée.

L'examen histologique montre un adéno-carcinome rénal à cellules claires. La presque totalité de la tumeur est nécrosée. En périphérie on retrouve un certain nombre de propagations veineuses

et quelques bourgeons faisant saillie dans les calices.

Biopsie hépatique :

- sclérose portale et septale sans cirrhose
- pigment ferrique abondant.

Les suites opératoires sont simples.

Le malade revient en consultation. Son état est satisfaisant. L'hépatomégalie a disparu.

Le bilan biologique ne révèle aucun trouble fonctionnel hépatique.

Cette observation est singularisée par le fait qu'il n'y a aucune anomalie des explorations fonctionnelles.

C'est le seul cas qui ait été rapporté.

2ème cas

Ces auteurs rapportent également l'observation d'une femme de 69 ans admise à l'hôpital Cochin pour altération de l'état général : amaigrissement de 30 kgs en 2 ans, anorexie et asthénie intense.

L'examen de l'abdomen met en évidence :

- une hépatomégalie lisse, ferme, indolore, avec un reflux hépato-jugulaire,
- une masse profonde de l'hypochondre gauche ne donnant pas le contact lombaire.

Les examens biologiques montrent :

- une anémie : 2 490 000 GR
- une hyperplaquettose : 600 000
- une accélération de la VS : 120-156
- les explorations fonctionnelles hépatiques sont un peu perturbés :
  - . taux de prothrombine 50 %
  - . phosphatases alcalines 8,8 UPNP
  - . protides 58,5 g/l
  - . albumine 40 %
  - . augmentation des alpha 2 globulines : 17,5 %
- urines : légère protéinurie : 0,20 g/24 h,
  hématurie microscopique : 165 000 hématies/minute
  2 150 000 leucocytes/minute avec présence de Klebsiella.

La cytologie urinaire montre des groupes de cellules épidermoïdes atypiques de classe III.

L'U.I.V. : le rein gauche parait être le siège d'une tumeur.

L'U.P.R. confirme le diagnostic.

Sur les radiographies du bassin on note un aspect pagétique de l'hémibassin droit.

Une laparoscopie confirme l'existence d'une hépatomégalie très volumineuse, lisse, molle, de couleur aubergine avec un tatouage blanchâtre réparti sur l'ensemble des 2 lobes.

A la scintigraphie hépatique : très gros foie de structure à peu près homogène.

Une néphrectomie est décidée mais la malade refuse l'intervention et quitte le service.

Elle revient quelques semaines plus tard à l'occasion de crises comitiales Bravais Jacksoniennes droites se généralisant secondairement.

On découvre des métastases pulmonaires sur les radiographies.

Elle meurt 2 mois après sa première entrée à l'hôpital.

Examen anatomo-pathologique :

- le rein gauche est détruit par une volumineuse prolifération tumorale qui s'étend largement dans la graisse péri-rénale. Thrombose néoplasique de la veine rénale gauche.

Histologie : hypernéphrome à cellules claires avec remaniements nécrotiques

- foie : les coupes sériées ne permettent d'identifier aucune métastase. Stase vasculaire des veines sus hépatiques, altérations histologiques peu importantes, stéatose. Il s'agit d'un aspect de foie cardiaque aigu associé à une stéatose importante. L'analyse du système cardiovasculaire n'apporte aucun argument morphologique permettant d'expliquer de tels remaniements.
- multiples métastases médiastinales et pleuro-pulmonaires.
- encéphale : pas de métastase décelable macroscopiquement.

## 21è et 22è OBSERVATIONS

TARTAGLIA, WOLFE et PROPP (14) rapportent deux cas :

lère observation :

Un homme de 45 ans est hospitalisé afin de déterminer l'origine d'une fièvre installée depuis 6 mois, associée à une altération de l'état général : fatigue, perte de poids de 9 kgs.

Température à l'admission : 39° C

A l'examen on note un débord splénique de 3 cms.

Biologie : il existe une anémie (hémoglobine à 10,8 g/100 ml); de multiples examens d'urine sont normaux.

Seules les fonctions hépatiques sont perturbées :

- augmentation des phosphatases alcalines : 4,8
- leucine-aminopeptidase : 448
- rétention de BSP : 14 %
- bilirubine totale = 0,9

La scintigraphie hépatique est normale.

Résultats histologiques de la biopsie hépatique : présence d'un dépôt brun intracytoplasmique dans plusieurs hépatocytes sans autre anomalie.

Un bilan radiologique est pratiqué.

L'U.I.V. montre une lésion discutable du pôle supérieur du rein droit.

La laparotomie exploratrice confirme la présence d'une tumeur.

Une néphrectomie est pratiquée (le foie et la rate sont d'apparence normale, seule la rate est augmentée de volume).

Il s'agit d'un hypernéphrome à cellules claires sans invasion de la veine rénale.

2 jours après l'intervention la température se normalise.

1 mois après les fonctions hépatiques sont normales.

2ème observation :

Fièvre et altération de l'état général (asthénie, sueurs nocturnes, amaigrissement de 13 kgs en 6 mois) sont au premier plan chez cette femme de 58 ans.

A l'examen on note une pâleur et une splénomégalie.

Il existe une anémie (hémoglobine à 9,1 g/100 ml).

De multiples examens d'urine sont normaux.

Tests hépatiques :

- augmentation des phosphatases alcalines : 4,5
- leucine-amino peptidase : 672
- rétention de BSP : 24 %
- bilirubine totale : 0,8

La scintigraphie hépatique est normale.

Une UIV montre une tumeur du rein gauche.

La laparotomie confirme la présence de cette tumeur et vérifie l'aspect du foie qui est normal. Il y a une splénomégalie.

Un mois après la néphrectomie les fonctions hépatiques sont normales.

## 25è OBSERVATION

MOHAMED rapporte le cas d'une femme de 47 ans hospitalisée pour effectuer le bilan d'un amaigrissement avec asthénie, sueurs, fièvre, anémie. L'examen met en évidence une hépatosplénomégalie.

Biologie :

- Vitesse de sédimentation : 85-140 mm
- Hémoglobine : 7,9 gr/100 ml.
- Analyse d'urine :examens chimique et microscopique normaux.
- Tests fonctionnels hépatiques :
  - . phosphatase alcaline : 13 et 16 unités King-Armstrong.
  - . Albumine : 38,8 gr/l
  - . Globuline : 37,2 et 44,5 g/l.
  - . Electrophorèse des protides : augmentation alpha 1, alpha 2 et gamma globulines.
  - . BSP : 20 % de rétention à 45 minutes.
  - . Bilirubine et test de floculation normaux.
  - . Augmentation du temps de prothrombine : 17-18 secondes. (témoin : 13,5).

On note une aggravation progressive de l'hépatosplénomégalie, une détérioration des fonctions hépatiques, en particulier les phosphatases alcalines atteignent 28 unités K-A.

Puis surviennent des crises d'épilepsie de grand mal, ensuite un coma et le décès.

Autopsie :

Il n'y a pas d'anomalies macroscopiques ou microscopiques au niveau du cerveau, en particulier les vaisseaux sont normaux.

Le foie est augmenté de volume. L'examen macroscopique et microscopique est normal.

La rate est augmentée de volume.

Il existe une grande tumeur du rein gauche qui se révèle être un hypernéphrome. Il n'y a pas d'envahissement des lymphatiques abdominaux ni des veines rénales.

| Age | albumine g/l | Globulines g/l | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta$ | $\gamma$ | Phosphat. alcalines | Prothrom-bine | Rétention de BSP | SGOT | SGPT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. H.45 | 18,9 | ↗ | 7 | 14,3 | 11,9 | 17,6 | 10 Bod | | | 18 | 14,9 |
| 2 F.45 | 18 | ↗ | 8 | 11 | 11 | 20 | 36 KA | 70 s | 11,5<br>34 | 14<br>285 | 21<br>445 |
| 3 F.57 | 38 % | ↗ | 8 % | 18 % | 15 % | 21 % | 16 KA | 18,9s | 25 25mn<br>20 45mn | nl | nl |
| 4 H.69 | ↘ | ↗ | ↗ | ↗↗ | ↗ | ↗ | 33 KA | 17 s | 35 25mn<br>28 45mn | | |
| 5 H.48 | ↘ | ↗ | | ↗ | | | 19,2 Bod | 18 s<br>51 % | 15,4 % à<br>45 min | | |
| 6 H.52 | | | | | | | 68 KA | 22 s | 22 % | | |
| 7 H.64 | ↘ | ↗ | | | | ↗ | 19,6 | | 18 % | | |
| 8 H.50 | ↘ | ↗ | | ↗ | | | 31 KA | 24 s | 10 % à 1h | | |
| 9 H.59 | 17 | 36 | | | | | | 23 s | 12 % à 1h | | |
| 10 H.48 | 21,9 | 31 | 6,6 | 12,6 | 12,2 | 19,7 | 19,2 Bod | 18 s(14' | 15,4 % | 60 | 68 |
| 11 F.64 | 17 | 47,6 | 8,2 | 11,2 | 8,8 | 19,4 | 6,6 Bod | 17,5 s<br>(13') | 9 % | | |
| 12 H.35 | 31,9 | 48,1 | 5,2 | 11,6 | 12,2 | 19,1 | 14,5 Bod | 100 % | 27,2 % | 30 | 39 |
| 13 F.42 | 32,1 | 45,9 | 5,6 | 12,6 | 10,9 | 16,8 | 9,6 Bod | 14,1 s<br>(13,3' | | 11 | 10 |
| 14 H 64 | 38 | 39 | | ↗ | | | 8,5 Bod | 18 s<br>(14' | 14 % | | |
| 15 H.68 | 28 | 45 | | | | | 18,5 Bod | 17 s<br>(13') | 19,7 % | 56 | 41 |
| 16 F.57 | 33 | 45 | 6 | 16 | 10 | 13 | | | | | |
| 17 H.68 | 22 | 42 | 6 | 10 | 11 | 15 | 12,9 KA | | | | |
| 18 H.49 | 25,8<br>35,6% | ↗ | 10 % | 13 % | 15,8% | 20,8% | 6,5 UPNP | 25 % | P1=7,7%<br>P2=0,6% | 16 | 10 |
| 19 H.51 | 46 % | ↗ | 4 % | 14,5% | 14,5% | 21 % | 2,3 UPNP | 81 % | | 22 | 20 |
| 20 F.69 | 40 % | ↗ | 5 % | 17,5 % | 15 % | 22,5% | 8,8 UPNP | 50 % | clearance<br>BSP=0,03 | 21 | 18 |
| 21 H.45 | | | | | | | 4,8 | 14 % | | | |
| 22 F.58 | | | | | | | 4,5 | 24 % | | | |
| Nic F.59 | 35 | 53 | 4,4 | 22 | 12,3 | 14,1 | 9,8 Bod | 44 % | 0 | 7 UI | 6 UI |
| 24 F.46 | Nle | | 5 | | | 28 | 11,2 Bessey | 85 % | clearance<br>5 % | | Nle |
| 25 F.47 | 38,8 | 44,5 | ↗ | ↗ | | ↗ | 16→28 KA | 175<br>(133' | 20 % 45' | | |

| Age | Bilirubine mg/100 ml | Thymol test | Céphaline Floculation | Choles-térol | Hépato mégalie | Spléno mégalie | B=Biopsie hép. S=Scintigr. E=Expl.chir. L=Laparoscop. | Vérification du foie à l'autopsie | Retour à la normale des tests après néphrectomie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. H. 45 | n$^{e}$ | | | | | | 0 | + | pas de néphrect. |
| 2 F. 45 | | | | | 0 | 0 | B S | | + |
| 3 F. 57 | | | - | | 0 | 0 | E B | | + |
| 4 H. 69 | Nl | | | | + | 0 | 0 | + | + |
| 5 H. 48 | | | | | + | + | E B | | + |
| 6 H. 52 | nL | nl | - | | 0 | 0 | 0 | | + |
| 7 H. 64 | | nl | | | 0 | o | B | | + |
| 8 H. 50 | | | | | + | | B | | + |
| 9 H. 59 | | | | | + | + | B | + | |
| 10 H 48 | < 0,8 mg/ 100 ml | 3,9 | - | | + | + | B E | + | + |
| 11 F. 64 | < 0,8 | 3,5 | trace | 0,67 | + | + | B | | Tests non re-faits mais foie et rate ↘ |
| 12 H. 35 | < 0,8 | 3,6 | 1 + | | 0 | 0 | S | | + |
| 13 F. 42 | < 0,8 | 3,1 | 1 + | 1,43 | + | + | S E B | | + |
| 14 H. 64 | < 0,8 | 1,9 | - | | + | | E | + | |
| 15 H. 68 | 1,3 | 12,7 | 1 + | 1,57 | | + | 0 | + | |
| 16 F. 57 | 0,2 | | | | 0 | 0 | 0 | | + |
| 17 H. 68 | | | | | 0 | 0 | 0 | | |
| 18 H. 49 | 0,4 | | Kimbel Hanger McLogan (Nx) | 1,70 | + | | S L B | | + |
| 19 H. 51 | 0,3 | Nl | Kimbel " Pe Hanger (Nx) | 1,10 | + | | S L B | | + |
| 20 F. 69 | 0,3 | 5 u.v | Hanger 1+ Kunkel Zu Pl 45 u u | 1,38 | + | | L S | + | Pas de néphrect. |
| 21 H. 45 | 0,9 | 7 u.v | | | 0 | + | 5 B | | + |
| 22 F. 58 | 0,8 | | | | 0 | + | S E | | + |
| Nic F.59 | 0,5 | | Kimbatan 19 Phénol 41 | 2,74 | 0 | 0 | B | | + |
| 24 F 46 | Nl | 38 u Vernes | | | + | | L S E | | + |
| 25 F. 47 | Nl | | Nl | | + | + | | + | Pas de néphrect. |

| | Hématurie | Douleur lombaire | Tumeur lombaire | Amaigrissement Asthénie Anorexie | Fièvre | Accélération de la VS | Anémie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. H. 45 | | | | + | + | + | 0 |
| 2 F. 45 | | + | | + | + | | + |
| 3 F. 57 | | Hypochondre gauche sensible | | + | + | + | + |
| 4 H. 69 | quelques GR à 1 examen | | + | + | + | + | + |
| 5 H. 48 | + (Micro) | | | + | + | | + |
| 6 H. 52 | + (Micro) | + | | + | sueurs noct? | + | + |
| 7 H. 64 | | | | + | ? | + | + |
| 8 H. 50 | | | | + | + | + | + |
| 9 H. 59 | | | | + | ? | ? | ? |
| 10 H. 48 | + (Micro) | | | + | + | | + |
| 11 F. 64 | | + | + | + | + | | + |
| 12 H. 35 | | | | + | + | + | + |
| 13 F 42 | | | | + | + | | + |
| 14 H. 64 | + | + | + | + | + | | + |
| 15 H. 68 | | | | + | 0 | | + |
| 16 F. 57 | | | | + | + | | + |
| 17 H. 68 | | | | + | + | + | + |
| 18 H. 49 | | | | + | + | + | + |
| 19 H. 51 | + (Micro) | Pesanteur FIC | + | + | + | | + |
| 20 F. 69 | | | + | + | 0 | + | + |
| 21 H. 45 | | | | + | + | | + |
| 22 F. 58 | | | | + | + | | + |
| Nic F. 59 | + | | | + | + | + | + |
| 24 F. 46 | | | | + | + | | |
| 25 F. 47 | | | | + | + | + | + |

| Age | Hyper plaquettose | Hyper calcémie mg/l | Type histologique | |
|---|---|---|---|---|
| 1. H. 45 | | | Adénocarcinome cellules claires | 1 |
| 2. F. 45 | 617 000 | | Adénocarcinome cellules claires | 2 |
| 3. F. 57 | 454 000 | | Adénocarcinome cellules claires | 3 |
| 4 H. 69 | | | Adénocarcinome cellules claires | 4 |
| 5. H. 48 | | | Adénocarcinome cellules anaplasiques | 5 |
| 6. H. 52 | | | Adénocarcinome cellules claires | 6 |
| 7. H. 64 | | | Adénocarcinome cellules claires | 7 |
| 8 H. 50 | | 150 | Adénocarcinome | 8 |
| 9. H. 59 | | | Sarcome | 9 |
| 10. H. 48 | 995 000 | | Adénocarcinome | 10 |
| 11. F. 64 | | | Adénocarcinome | 11 |
| 12. H. 35 | | | Adénocarcinome cellules claires | 12 |
| 13. F. 42 | | | Adénocarcinome | 13 |
| 14. H. 64 | | | Adénocarcinome | 14 |
| 15. H. 68 | | | Adénocarcinome + Pyélo Néphrite biliaire | 15 |
| 16 F. 57 | | | Adénocarcinome cellules claires | 16 |
| 17. H. 68 | | Adénocar | Adénocarcinome cellules claires | 17 |
| 18. H. 49 | 420 000 | | Adénocarcinome cellules claires | 18 |
| 19. H. 51 | | | Adénocarcinome cellules claires | 19 |
| 20. F. 69 | 600 000 | | Adénocarcinome cellules claires | 20 |
| 21. H. 45 | | | Adénocarcinome cellules claires | 21 |
| 22. F. 58 | | | Adénocarcinome cellules claires | 22 |
| Mic F. 59 | | | Adénocarcinome cellules claires | Mic23 |
| 24 F. 46 | | | " " | 24 |
| 25. F. 47 | | | Adénocarcinome cellules claires | 25 |

## IV - RESULTATS DE L'ETUDE DES 25 OBSERVATIONS DE SYNDROME HEPATIQUE AU COURS DU CANCER DU REIN

- 15 hommes sont atteints pour 10 femmes
  Ce sont des adultes de 35 à 69 ans
  La majeure partie est dans la 5è et 6è décades.

SIGNES CLINIQUES :

- Il existe une altération de l'état général dans tous les cas : amaigrissement, asthénie, anorexie. Elle motive presque toujours l'hospitalisation.

La fièvre est présente chez 20 malades, régulière, aux environs de 38°, en dehors de toute infection pyélorénale, souvent accompagnée par des sueurs.

Deux malades n'ont pas de fièvre. Pour 3 malades la notion de fièvre n'est pas précisée (mais dans un cas il existe des sueurs nocturnes).

La vitesse de sédimentation est accélérée dans 12 cas.

- 15 patients sur 25 n'ont aucun symptôme urinaire. C'est l'urographie intraveineuse systématique qui oriente le diagnostic.

La triade caractéristique : hématurie, douleur lombaire, tumeur lombaire est observée une fois.

Une hématurie microscopique est signalée dans 6 observations, une douleur dans 5 observations (souvent discrète : pesanteur de la fosse iliaque gauche, sensibilité de l'hypocondre gauche), une tumeur lombaire dans 4 observations.

Type histologique de la tumeur : adénocarcinome (une observation de sarcome).

- L'atteinte hépatique est inconstamment appréciable cliniquement. On note 6 hépatosplénomégalies, 7 hépatomégalies, 3 splénomégalies. Ce sont des augmentations de volume diffuses, régulières, sans nodule.

LES MODIFICATIONS DU BILAN HEPATIQUE SONT CONSTANTES :

21 cas : Diminution des albumines et augmentation des globulines alpha 1 à l'électrophorèse des protides.
Une augmentation des alpha 1 sans diminution des albumines.
Non précisé dans 3 cas.

21 cas : Augmentation des phosphatases alcalines, normales dans 2 cas, non indiquées dans 2 cas.

18 cas : Hypoprothrombinémie, normale dans 3 cas et non précisée dans 4 cas.

15 cas : Rétention de BSP, normale dans 3 cas, non précisée dans 7.

2 cas : Hypocholestérolémie.
En fait dans un cas il n'y a aucune altération des tests hépatiques (observation 19) alors qu'il existe une hépatomégalie.
Une seule observation de jaunisse (observation 23) dans les suites opératoires.

L'ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE en microscopie optique montre l'existence d'une infiltration inflammatoire périportale, la prolifération des cellules de Kuppfer, et la présence d'un pigment abondant
En microscopie électronique (observations 23 et 24) Feldmann et Molas ont observé des anomalies des canalicules biliaires, une augmentation du nombre des lysosomes et la présence d'un pigment. En ce qui concerne l'augmentation du nombre des lysosomes une étude faite par Schersten, Wahlquist et Johansson (23) montre également cette augmentation quantitative des lysosomes dans le tissu hépatique des malades atteints de cancer du rein (la présence de métastases hépatiques étant écartée). Leur activité dans le foie est parallèle au volume de la tumeur rénale.

EVOLUTION
Ce syndrome hépatique disparait après néphrectomie. Il réapparait lorsqu'il y a reprise du processus tumoral.

AUTRES ANOMALIES ASSOCIEES

L'anémie (22 cas sur 25) est un signe pratiquement constant.
Bowman et Martinez (11) soulignent son importance diagnostique : Triade extra-rénale de l'hypernéphrome : fièvre, anémie et hyper-haptoglobinémie. Il s'agit le plus souvent d'une anémie hypochrome. Selon Mohammed (5) cette anémie est hypochrome ou normochrome. Elle survient en l'absence d'hémorragie chronique, d'infection ou d'altération rénale. Le taux de fer sérique est augmenté ou diminué mais il y a constamment une diminution de l'utilisation du fer et une érythropoïèse défectueuse. Il n'y a pas d'augmentation significative de la capacité totale de saturation de la sidérophilline.
Selon Mohammed le retour à la normale spontané des taux sanguins et des tests hépatiques après néphrectomie suggère une étiologie commune aux deux anomalies : par exemple, la secrétion de substances toxiques par le tissu tumoral.

Une hyperplaquettose est associée dans 5 cas. Celle-ci est réversible après néphrectomie.

Une hypercalcémie associée a également disparu après néphrectomie.

## V - SYMPTOMATOLOGIE DE L'HYPERNEPHROME

L'adénocarcinome ou hypernéphrome est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du parenchyme rénal.

Il se présente sous des aspects variés et intéresse de nombreuses disciplines de la médecine.

Les manifestations urinaires et en particulier la classique triade de l'hypernéphrome, sont des signes tardifs de la maladie ; ils impliquent un pronostic sévère.

Récemment Warren Kelalis et Utz (15-16) ont publié un tableau indiquant le pourcentage des symptômes de l'hypernéphrome. Ils confirment la fréquence des manifestations non urinaires et la fréquence des formes asymptomatiques (découverte fortuite à l'occasion d'une UIV ou d'une intervention abdominale).

Dans leur série de 400 cas on relève :

- 38 % de formes à symptomatologie non urinaire (avec, en premier lieu, atteinte de l'état général).
- 21 % de formes asymptomatiques : de nombreuses UIV avaient été faites pour le bilan d'une hypertension artérielle ou pour rechercher l'origine d'une anomalie biologique (hématurie microscopique, élévation de la vitesse de sédimentation et anémie).

Les signes non urologiques (17-18-19-20) sont principalement :

- la fièvre, en dehors de toute infection pyélorénale,
- l'atteinte de l'état général amaigrissement, asthénie associée à une accélération de la vitesse de sédimentation,
- une polyglobulie peut précéder la reconnaissance de la tumeur,
- une anémie hypochrome est très fréquemment associée à ce cancer,
- une hyperplaquettose,

- l'hyperéosinophilie est exceptionnelle,
- une douleur osseuse peut révéler une métastase siégeant au niveau des os longs, du rachis, des côtes, de l'omoplate,
- une hypercalcémie,
- exceptionnellement un syndrome de Cushing
- une hyperfibrinogénémie (21).

Il faut ajouter à cette liste des manifestations hépatiques qui ne semblent pas rares lorsqu'on les recherche systématiquement. En effet, dans leur étude de 400 hypernéphromes Warren Kelalis et Utz (15) ont montré que 60 malades, soit 15 %, avaient une altération de la fonction hépatique avant l'intervention.

Trois résultats anormaux de la fonction hépatique étaient exigés pour inclure le malade dans ce groupe. Lorsque cela était possible le foie était examiné avant l'intervention par scintigraphie ou pendant l'intervention (inspection, palpation, biopsie). Il n'y avait pas de métastase hépatique évidente.

Ces anomalies étaient :

| | | |
|---|---|---|
| - Rétention de BSP ..... | 55 | 91 % |
| - Augmentation du temps de prothrombine..... | 44 | 73 % |
| - Augmentation de alpha 2 globuline..... | 43 | 71 % |
| - Augmentation bilirubine indirecte..... | 42 | 70 % |
| - Augmentation des phosphatases alcalines ..... | 56 | 60 % |

Ces résultats concordent avec ceux qui résultent des observations publiées sauf en ce qui concerne la bilirubine indirecte ; ce taux est normal dans toutes les observations qui ont été rapportées. L'évolution est identique : si le tissu tumoral est totalement enlevé, les résultats des tests hépatiques reviennent à la normale et ceci permet de porter un bon pronostic. Une élévation persistante indique qu'il reste probablement du tissu humoral.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age | 58,7 | | 6è déc. | 52 | | | 58,6 | 60 | |
| Sexe H : F | 2 : 1 | | 2 : 1 | | | | 3 : 1 | 1,8:1 | |
| % Hématurie | 32 | 43 | 60 | 59 | 18 | 60 | 42 | 50 | 33 |
| % douleur lombaire | 24 | 37 | 50 | 40-50 | 42 | 44 | 14 | 44 | |
| % triade classique | 5 | 10 | 15 | | | | 14 | | |
| % masse palpable | 34 | | 40 | 40-80 | 63 | | 47 | | 38,5 |
| % signes non urinaires | 38 | 40 | | 18 | | | | 35 | 45 |
| % absence de symptômes | 21 | | | 33 | | 4 | 5,7 | 8 | |
| % fièvre | 13 | | 25 | 11-33 | 15 | 16 | 22 | 10 | |
| % perte de poids | 22 | 40 | 25-35 | 33 | 31 | | 42 | 11 | |
| % ↗ VS | 66 | | 76-81 | | | 79 | 84 | 19 | |
| % ↗ taux d'hémoglobine | 5 | 2 | 1-5 | 4 | 1,8 | | 1,4 | | 2,3 |
| % ↘ " " | 64 | 50 | 28-30 | 23 | | | | | 20-30 |

Warren MM - Kelalis PP et Utz DC :
the changing concept of hypernephrome
Journal of Urology 104 : 376 - 9 septembre 1970 400 cas

1 - Warren - Kelalis - Utz

2 - Mayo Clinic (1940 - 1950)

3 - Kaufman and Mins (Curr. Probl. Surg. PP 1-44-, 1966)

4 - Grabstald (New York J. Med, 64 : 2658, 1964)

5 - Berger and Sinkoff (Amer. J. Med. 22 : 791, 1957) 273 cas

6 - Arner and Von Schreeb (Acta. Chirurg. Scand. 132 : 348, 1966)

7 - Ochsner J. Urol. 93 : 361, 1965 70 cas.

8 - Böttiger - Acta. Med. Scand. 180 : 329, 1966

9 - Campbell - Urology 2° édit. Philadelphia : Saunders Company vol. 3 - 1963.

## VI - ORIGINE DE CE SYNDROME HEPATIQUE

Elle est inconnue.

On peut observer une élévation de la phosphata sémie alcaline dans le cancer secondaire du foie mais l'hypothèse de la métastase est écartée. Son absence a été vérifiée par biopsie, scintigraphie, exploration chirurgicale, étude post mortem dans certains cas.

Une fièvre prolongée a été accusée de provoquer à elle seule une rétention anormale de la BSP et des modifications histologiques du foie ; mais il est impossible d'attribuer à la fièvre seule l'ensemble du tableau biologique.

Une explication "humorale" est avancée par plusieurs auteurs. Un facteur élaboré par les cellules tumorales rénales serait capable de provoquer des anomalies fonctionnelles hépatiques. La disparition du déficit hépatique après la néphrectomie cadre avec cette hypothèse.

De nombreux symptômes non urologiques de l'hypernéphrome sont attribués à la secrétion d'une substance par la tumeur rénale :

- l'anémie (Mohamed)
- la polyglobulie(qui n'a pas été observée en association avec des troubles hépatiques) serait due à la secrétion d'érythropoïétine par la tumeur rénale (Greenberg) (17).
- l'hypercalcémie : une substance parathormone like a été extraite de tumeur rénale,
- pour certains, la secrétion d'une substance pyrogène par la tumeur pourrait être à l'origine de la fièvre qui accompagne le cancer.

Rawlins, Luff et Cranston (22) ont observé 10 à 20 % de formes fébriles dans une série de tumeurs rénales. Ils ont mis en évidence un facteur pyrogène dans les extraits de tumeurs rénales de 2 malades fébriles.

Ce facteur n'existe pas dans les reins normaux ni dans la tumeur des malades non fébriles.

Il semble que, dans ces circonstances, la principale source de substance pyrogène soit le carcinome rénal.

Deux mécanismes seraient possibles :

1 - la nécrose pourrait stimuler une réaction inflammatoire, la substance pyrogène étant libérée à partir des leucocytes passant dans la région nécrotique. Néanmoins le carcinome le plus nécrotique a été constaté chez un malade afébrile dont la tumeur ne contenait pas de substance pyrogène.

2 - Production et secrétion de cette substance par les cellules malignes.

Ce syndrome hépatique est presque constamment associé à des manifestations pour lesquelles on discute également la possibilité d'une secrétion de substance par la tumeur rénale.

Il y a une différence significative entre les deux groupes d'hypernéphromes selon qu'il y a ou non une atteinte hépatique :

- Dans les formes accompagnéesd'un syndrome hépatique l'état général est atteint dans 100 % des cas.
  + Fièvre dans 19 cas sur 24
  + Anémie dans 21 cas sur 24.
- Alors que dans les formes sans atteinte hépatique la fièvre est présente dans 13 à 33 % des cas selon les auteurs. L'anémie est présente dans 20 à 50 % des cas selon les auteurs.

On peut être tenté de voir dans ces manifestations presque constamment associées (syndrome hépatique, fièvre, anémie) le résultat d'une activité secrétoire de la tumeur rénale.

## VII - SYNDROME HEPATIQUE ASSOCIE A D'AUTRES AFFECTIONS

SYNDROME HEPATIQUE ET PYELONEPHRITE XANTHOGRANULOMATEUSE

Un syndrome hépatique similaire à celui qui est associé à l'hypernéphrome a été décrit en association avec la pyélonéphrite xanthogranulomateuse. Il est également réversible après néphrectomie.

Vermillion, Morloch et Bartholomew rapportent 2 cas : (24)

1er cas :

Un homme de 61 ans désire un examen de contrôle à la Mayo Clinic.
Ses antécédents comportent :

- une prostatite en 1960. A cette époque on constate la présence d'un calcul dans le rein gauche. Le bilan urinaire est normal par ailleurs.
- Deux résections prostatiques transuréthrales en 1961.
- En 1962 une infection urinaire traitée avec succès par antibiotiques.
- En 1966 sont apparues une asthénie et des sueurs nocturnes. Une pyurie disparait après un traitement antibiotique.

C'est alors que le patient s'adresse à la Mayo Clinic :

- l'examen clinique est normal : on constate simplement une pâleur.
- UIV : lésion cavitaire du rein gauche associé à une distorsion du système caliciel évoquant un cancer rénal.

Biologie :

- Examen d'urine : hématurie microscopique, pyurie, culture négative.
- Anémie.
- Accélération de la vitesse de sédimentation : 106 mm.
- Tests hépatiques : phosphatases alcalines et transaminases normales.
  Temps de prothrombine allongé : 25 secondes (témoin : 17-19)
  Rétention de BSP : 14 % à la première heure.
  Electrophorèse des protides :
  Hypoalbuminémie : 20,3 g/l
  Augmentation des alpha 2 globulines (11,3)
  Augmentation des alpha globulines (21,6).

- On fait le diagnostic d'hypernéphrome avec anomalies fonctionnelles hépatiques associées.

- Une néphrectomie gauche est réalisée:

Une pyélonéphrite xanthogranulomateuse envahit la partie centrale du rein avec un abcès central contenant une substance purulente verte et un abcès périnéphrétique de 7 cm de diamètre. Cultures positives au Proteus.

- Après l'intervention les fonctions hépatiques reviennent progressivement à la normale.

2ème cas :

Une femme de 40 ans est hospitalisée pour effectuer le bilan d'une infection urinaire récidivante.

Depuis 4 ans elle a eu plusieurs épisodes fébriles accompagnés de dysurie et de douleurs lombaires, avec hématurie et pyurie à chaque épisode.

L'examen clinique est normal en dehors d'une pâleur et d'une sensibilité modérée de l'angle costo vertébral.

- Vitesse de sédimentation : 120 mm
- Anomalies hépatiques :
  . Rétention de BSP : 16 % à 1 heure
  . Allongement du temps de Prothrombine : 21 secondes
  . Augmentation des phosphatases alcalines : 83 IU (normalement inférieur à 60).
- Electrophorèse des protides :
  . Hypoalbuminémie : 27,5 g/l
  . Augmentation des alpha 1 globulines (7)
  . Augmentation des alpha 2 globulines (11,1)
  . Augmentation des globulines (9,3)
  . Augmentation des alpha globulines (15,2)
- Examen d'urine : Protéinurie, pyurie, une culture positive à Proteus.

- La scintigraphie hépatique montre une légère hépatomégalie.
- UIV : un calcul dans chaque rein.
  Une masse avasculaire, multilobée au pôle supérieur du rein gauche, entrainant une déviation des calices du pôle supérieur.

Le diagnostic est celui d'un hypernéphrome avec hépatopathie secondaire.

A l'intervention, on constate l'existence d'une pyélonéphrite xanthogranulomateuse.

Les fonctions hépatiques reviennent progressivement à la normale.

La pyélonéphrite xanthogranulomateuse ne peut être diagnostiquée avec certitude par des moyens cliniques et radillogiques.

C'est une suppuration résultant habituellement d'infections prolongées récidivantes (le Proteus est souvent en cause).

La symptomatologie est similaire à celle de l'hypernéphrome : douleur de l'angle costovertébral, fièvre souvent, masse rénale.

A l'UIV une lésion déforme l'architecture rénale.

Une similitude existe encore au point de vue histologique : l'agencement des lipophages à cytoplasme spumeux qui caractérisent cette lésion peut imiter l'histologie de l'hypernéphrome.

SYNDROME HEPATIQUE ASSOCIE A D'AUTRES TUMEURS MALIGNES

Abels et ses collaborateurs ont étudié en 1942 (25) la fonction hépatique des malades atteints de cancer du tube digestif.

LES ANOMALIES FONCTIONNELLES SONT TRES FREQUENTES ET NE SONT PAS TOUJOURS EXPLIQUEES PAR L'EXISTENCE D'UNE METASTASE HEPATIQUE.

CETTE FREQUENCE EST CONSIDERABLEMENT DIMINUEE CHEZ LES MALADES DONT LA TUMEUR A ETE ENLEVEE CHIRURGICALEMENT.

Tests fonctionnels établis pour 4 groupes de malades :

1er groupe : 62 malades ayant un cancer du tube digestif :

5 de l'oesophage
39 de l'estomac
18 du gros intestin.

L'examen du foie (par opération ou post mortem) a été réalisé pour 47 d'entre eux.

15 avaient une métastase hépatique

12 des cancers gastriques étaient étudiés pour rechercher la cause d'une hypoprotéinémie associée.

2ème groupe : 19 malades dont la tumeur du tube digestif a été enlevée chirurgicalement

12 à l'estomac
7 au gros intestin

L'examen du foie par opération a révélé l'existence d'une métastase hépatique chez un seul malade.

L'étude fonctionnelle hépatique a été faite sur une période allant de trois mois avant l'opération jusqu'à 10 ans après. Actuellement on n'a pas décelé de nouvelle métastase.

3ème groupe : 8 malades ayant une gastrite atrophique.

4ème groupe : 21 malades ayant une leucoplasie muqueuse buccale et un cancer ou une syphilis.

25 sujets témoins normaux.

Aucun malade de ces groupes n'avait de maladie primitive du foie. Les tests hépatiques ont été faits avant et souvent après l'opération.

## RESULTATS

Dans le groupe témoin 2 malades sur 25 ont au moins 2 tests anormaux.

Sur les 50 malades ayant un cancer du tube digestif, tous ont un ou plusieurs résultats anormaux :

| | | |
|---|---|---|
| 1 anomalie | 1 | 2 % |
| 2 | 4 | 12 % |
| 3 | 9 | 18 % |
| 4 | 14 | 28 % |
| 5 | 11 | 22 % |
| 6 | 5 | 10 % |
| 7 ou plus | 4 | 8 % |

Sur ces 50 malades 21 (42 %) avaient une hépatomégalie

29 (58 %) avaient une diminution du taux des protides sériques

28 (58 %) avaient une diminution du taux de prothrombine.

## EXPLICATIONS DONNEES PAR LES AUTEURS

1° Remplacement du tissu hépatique normal par une métastase de la tumeur du tube digestif. Mais ceci est improbable : il y a eu une vérification laparotomique.

2° La malnutrition et ses conséquences sur les hépatocytes pourrait expliquer l'hypoprotéinémie et principalement l'hypoalbuminémie.

3° La coexistence du cancer extra-hépatique pourrait être à l'origine de cette atteinte hépatique. De cette étude il ressort que le dysfonctionnement hépatique est considérablement diminué quand la tumeur est enlevée.

4° Une combinaison de ces facteurs.

## SYNDROME HEPATIQUE ET MENINGIOME

du Docteur Pascuier

Nous avons relevé dans le service de Médecine à l'Hôpital de la Croix Saint-Simon une autre observation de dysfonctionnement hépatique et qui guérit après l'intervention d'un méningiome.

Il s'agit d'un homme de 32 ans, d'origine portugaise, adressé pour des malaises, avec sensation lipothymique.

Ce malade, en France depuis 1 an, n'avait pas d'antécédents importants. Il avait été opéré d'un ulcus duodénal au Portugal il y a 6 ans et ne gardait aucune séquelle de cette intervention.

Il se plaignait à son entrée dans le service de céphalées en casque, de sueurs.

L'examen clinique ne montrait pas de signes neurologiques en dehors d'une vivacité des réflexes aux membres inférieurs mais sans signe pyramidal, sans anomalie des paires craniennes, sans trouble de l'équilibre, sans trouble cérébelleux.

A noter simplement des douleurs à la mobilisation de la tête, surtout lors de la flexion en avant.

Aux examens complémentaires on découvrait une anémie, une VS très accélérée et surtout d'importantes altérations des explorations fonctionnelles hépatiques :

- cholestérol total = 1,88 g/l
- lipides = 6,40 g/l
- protides = 69 g/l
- albumine = 29 g/l
- globulines = 40 g/l
- rapport A/G 0,72
- thymol test = 15 UV

- Kunkel phénol = 21
- Bilirubine totale = 5 mg
- BSP : 36 % à la 45è minute
- Prothrombine : 48 %
- Transaminases SGOT = 8 UI
  SGPT = 9 UI
- Phosphatases alcalines = 9,5 UB.

L'examen du fond d'oeil ne montrait pas d'anomalies.

E.E.G. : tracé de très faible amplitude, polyrythmé, sans signe de souffrance localisée ni d'activité paroxystique.

Gamma-encéphalographie normale.

Ponction lombaire : hématies 6/mm3, leucocytes 1/mm3, protides 0,75 g/l, culture stérile.

Devant ces altérations biologiques évocatrices d'un syndrome para-néoplasique, un bilan complet a été fait à la recherche d'un néo primitif :

- radio thoracique normale
- U.I.V. : petit syndrome de la jonction à droite mais pas d'anomalie expliquant les troubles cliniques.
- Lavement baryté : progression lente de l'index baryté dans un colon comportant des matières. La dernière anse grêle est injectée et est normale. Pas de lésion pariétale colique patente décelable.
- Transit gastro-duodénal sans anomalie évidente.
- Artériographie.
- Laparoscopie : adhérence sus-mésocolique médiane + Seul le foie D a été vu. Il est de taille normale, intrathoracique, de surface lisse, bord mince, consistance molle, coloration normale. Vésicule normale. Péritoine pariétal et viscéral de la partie droite de l'abdomen RAS. Biopsie à la pince sur le bord antérieur (aspect de biopsie de foie subnormal).

Tout ce bilan est donc resté négatif.

La persistance des céphalées et les altérations du liquide céphalo-rachidien conduisaient à penser à une hypertension intracrânienne et à poursuivre les examens neurologiques en milieu spécialisé d'autant que les céphalées s'agravaient et qu'il était apparu des vomissements et une raideur de la nuque.

Dans le service du Professeur HOUDARD, les examens complémentaires montraient alors au gamma-encéphalogramme une tumeur de la fosse cérébelleuse gauche confirmée par l'artériographie gauche.

L'intervention du 12 janvier 1972 permit de faire l'ablation d'un méningiome.

Les suites opératoires ont été tout à fait satisfaisantes.

Au décours de l'intervention toutes les anomalies biologiques découvertes avant l'intervention ont disparu :

- cholestérol total 2,29 g
- lipides 7,10 g
- protides 71 g
- albumine 45 g
- globulines 26 g
- rapport A/G 1,77
- thymol test 15 UV
- kunkel zinc 41 UV
- kunkel phénol 51 UV
- bilirubine totale 5 mg
- prothrombine 100 %
- transaminases SGOT 8 UI
  SGPT 7 UI
- phosphatases alcalines 3,4 UB
- BSP : 8 % à la 15è minute, absence de BSP à la 45è minute.

## VIII - AMYLOSE HEPATIQUE ASSOCIEE AU CANCER RENAL

Paraf, Coste, Rautureau et Texier (26) ont décrit une amylose hépatique secondaire à un cancer du rein. Après la néphrectomie on constate sur 4 biopsies hépatiques successives pendant 20 mois la régression puis la disparition de la substance amyloïde.

Un homme de 60 ans présente depuis 6 mois une fièvre et une altération de l'état général :

- accélération de la VS
- augmentation de la fibrinémie
- augmentation des alpha 2 globulines
- taux de prothrombine : 38 %
- rétention de BSP : 9 mg ‰ à 45 minutes
- augmentation du taux des plaquettes : 1 232 000

Il existe une hépatomégalie. Examen histologique du foie : amylose.
Les autres organes paraissent indemnes d'amylose.
Une néphrectomie droite est réalisée pour un EOA rénal à cellules claires.
Il n'y a pas d'amylose dans les reins.
Aussitôt après l'intervention la fièvre disparaît et l'état général s'améliore.
Pendant l'année consécutive à la néphrectomie le volume du foie revient à la normale ; l'amylose hépatique qui était diffuse se répartit en amas de plus en plus petits et 20 mois après la néphrectomie il n'y a plus aucun dépôt amyloïde.

Une étude de Deyhle (27) sur les tumeurs malignes primitives accompagnées d'une amylose montre que les hypernéphromes sont relativement fréquents. 28 cas d'hypernéphromes accompagnés d'une amylose (en particulier hépatique) sont passés en revue et 2 cas personnels sont présentés.

Les auteurs attirent l'attention sur l'importance de l'hyperglobulinémie et sur la longue évolution de ces maladies dans la genèse de l'amylose.

# C O N C L U S I O N

Nous rapportons une observation d'altérations réversibles des fonctions hépatiques secondaires à un cancer du rein. Au décours de l'intervention et après un ictère post-opératoire très transitoire, nous avons observé la disparition totale de toutes les anomalies notées avant l'opération.

La revue de la littérature nous a permis de relever 24 observations similaires.

Il s'agit d'adultes, plus souvent d'hommes que de femmes, présentant de façon constante une altération de l'état général. Il s'y associe le plus souvent une fièvre prolongée et une anémie. L'attention est attirée vers le rein dans moins de la moitié des cas par les signes classiques de cancer du rein. Dans les autres cas c'est le bilan systématique qui a permis la découverte du cancer (adénocarcinome à cellules claires dans la très grande majorité des cas).

Une hépatomégalie régulière n'est découverte que dans 50 % des cas. Une splénomégalie est notée dans 1/3 des cas. Par contre dans tous les cas existent des altérations des explorations fonctionnelles hépatiques qui comportent en général une atteinte des fonctions cellulaires et une rétention biliaire :

- diminution de l'albumine sérique et du taux de prothrombine,
- augmentation des phosphatases alcalines et une rétention de la BSP.

Par contre les tests de cytolyse sont habituellement normaux.

Toutes ces anomalies disparaissent après néphrectomie mais peuvent réapparaître en cas de récidive du cancer du rein ou si surviennent des métastases.

Vu, le Président :

M. Bour

Vu, le Doyen :

M. le Professeur BAUMANN

Vu, le Recteur,

M. MALLET

Cette atteinte hépatique n'est pas due à l'envahissement du foie par des métastases du cancer du rein. L'examen histologique a montré en microscopie optique : une hyperplasie des cellules de Küppfer, les hépatocytes contiennent une importante quantité d'un pigment se colorant comme les lipofuschines. En microscopie électronique on trouve des anomalies des canalicules biliaires, les lysosomes sont anormalement nombreux et on retrouve d'importantes masses pigmentaires.

Ce syndrome mérite d'être connu :

1) Devant un cancer du rein diagnostiqué, il ne doit pas être rapporté à l'existence de métastases hépatiques et faire conclure à tort à une contre-indication opératoire.

2) Si le syndrome hépatique est isolé, il ne faut pas porter abusivement le diagnostic de cirrhose ou d'affection hépatique primitive. Un bilan doit être entrepris à la recherche d'un cancer du rein. Mais il faut savoir que ce syndrome n'est pas spécifique et peut se rencontrer dans d'autres cancers : cancers digestifs en particulier. Il a été également décrit dans des affections non néoplasiques du rein (pyélonéphrite xanthogranulomateuse) et nous l'avons observé dans un méningiome dont l'observation est également rapportée dans cette thèse.

3) Sur le plan pronostique l'existence d'un dysfonctionnement hépatique paranéoplasique ne semble pas comporter d'élément pronostique péjoratif quoique les observations publiées manquent souvent de recul. Par contre la réapparition des troubles après exérèse de la tumeur rénale (ou leur persistance) témoigne de la récidive locale ou de l'apparition de métastases.

# B I B L I O G R A P H I E


1 Creevy, CD : Malignant renal neoplasms. Arch. Inter. Med., 1935, 55, 895

2 Stauffer, MH : Nephrogenic hepatosplenomegaly, abstracted. Gastroenterology 40 : 694 (May) 1961.

3 Shipman, KH : Downing, SW and Bradford, HA : Hypernephroma presenting as fever of unknown origin associated with elevated serum alkaline phosphatase levels, J. Urol. 89 : 160-163 (Feb.), 1963.

4 Lemmon, WT ; Holland, PV ; and Holland JM : the hepato-pathy of hypernephroma, Amer. J. Surg. 110 : 487-491 (Sept) 1965.

5 Mohamed, SD : Reversible non metastatic liver-cell dysfunction and thrombocytosis from a hypernephroma, Lancet 2 : 621-623 (Sept. 25) 1965

6 Stewart, AG ; Sprunt, JG : Epilepsy and liver dysfunction in association with hypernephroma, Brit. Med. J. 4 : 660-661, 1967.

7 Lackner, IH ; Cordonnier, JJ : Unusual manifestation of hypernephroma, Arch. Surg. (Chicago) 93 : 675-676, 1967.

8 Kiely, JM : Hypernephroma - The internist's tumor, Med. Clin. N. Amer. 50 : 1067-1083, 1966.

9 Summerskill, WHJ ; Shorter, RG : Progressive hepatic failure : its association with undifferentiated renal tumor, Arch. Intern. Med. (Chicago) 120 : 81-84, 1967.

10 Walsh, PN ; Kissane, JM : Non metastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction, Arch. Int. Med. (Chicago) 122 : 214-222, 1968.

11 Bowman, HS ; Martinez, EJ ; Fever, anemia and hyperhaptoglobinemia : an extra renal triad of hypernephroma, Ann. Int. Med. 36 : 106-120, 1964.

12 Cachin, M ; Lévy, Cl. ; Monnier, JP : Perturbations réversibles des fonctions hépatiques au cours d'un cancer du rein, Sem. Hop. Paris 1970, 46, 814.

13 Desche-Lebarthe, S ; Schaeffer, A ; Boccon-Gibod, L ; Aboulker, P et Laroche, Cl : Communication présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 27 novembre 1970.

14 Tartaglia ; Wolfe ; Propp :
New York State J. of Med 70/17, 2231-2234, 1970.

15 Warren, MM ; Kelalis, PP ; and Utz, DC : The changing concept of hypernephroma, J. of Urology, 104 : 376 - 9 septembre 1970.

16 Utz, DC ; Warren, MM ; Gregg, JA ; Ludwig, J ; Kelalis, PP : Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma, Mayo Clinic Proceedings, 45 : 161-169 Mar 1970

17 Greenberg, E ; Divertie, MB ; Woolner, LB : A review of unusual systemic manifestations associated with carcinoma. Amer. J. Med. 36 : 106-120, 1964.

18 Melicow, MM ; and Uson, AC : Non urologic symptoms in patients with renal cancer, JAMA, 172 : 146-151, 1960 (Jan 9).

19 Berger, L and Sinkoff, MW : Systemic manifestations of hypernephroma : a review of 273 cases, Amer. J. Med. 22 : 791-796 (May) 1957.

20 Gordon, DA : The extra renal manifestations of hypernephroma, Canad. Med. Ass. J. 88 : 61, 1963.

21 Murray Weiner, MD ; and Mehdi Farhangi, MD : Hyperfibrinogenemia. Report of a case, JAMA 182 : 681-683 (Nov 10) 1962.

22 Rawlins, Luff, Cranston : Pyrexia in renal carcinoma, Lancet I : 1371 (Jun 27) 1970.

23 T. Schersten, MD ; L. Wahlquist, MD and IG Johansson, BA : Lysosomal enzyme activity in liver tissue from patients with renal carcinoma, cancer : vol 23, n° 3, March 1969.

24 Vermillon, SE ; Morlock, CG ; Bartholomew, LG and al : Nephrogenic hepatic dysfunction secondary to tumefactive xanthogranulomatous pyelonephritis, Annals of Surg. 171 : 130, 6 Janv. 1970.

25 Abels, JC, Rekers, PE ; Binkley GE and al : Metabolic studies in patients with cancer of the gastro intestinal tract. II. Hepatic dysfunction. Ann. Int. Med. 16 : 221-240, 1942.

26 Paraf, A ; Coste, T ; Routureau, J. and al : Regression amylose hépatique diffuse après néphrectomie pour cancer, Presse médicale, 78 : 547-548 ; 7 mars 1970.

27 Deyhle : Zur Frage paraeoplastischer amyloidose bei hypernephroidem Nierenkarzinom, ZBL. All. G. Path. ant. 1970, 113/1 (10-15).

28 SD. Mohamed : Nonmetastatic nephrogenic hepatosplenomegaly and epilepsy, Postgrad. Med. J. 41 : 641-644 (Oct) 1965.